

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-183262  
 (43)Date of publication of application : 03.07.2003

(51)Int.Cl. C07D239/88

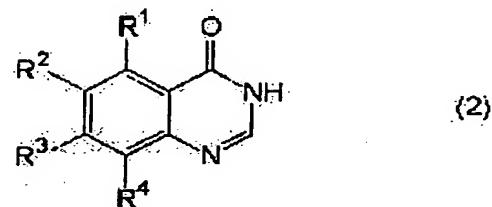
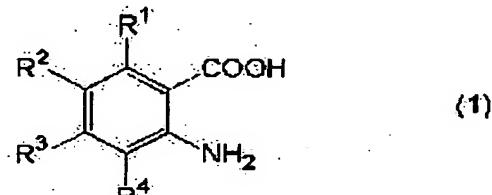
(21)Application number : 2001-385593 (71)Applicant : UBE IND LTD  
 (22)Date of filing : 19.12.2001 (72)Inventor : NISHINO SHIGEYOSHI  
 HIROTSU KENJI  
 SHIMA HIDEYOSHI  
 HARADA TAKASHI  
 ODA HIROYUKI

## (54) METHOD FOR PRODUCING QUINAZOLIN-4-ONE DERIVATIVE

## (57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a simple industrially proper method for producing a quinazolin-4-one derivative by which the quinazolin-4-one derivative represented by the general formula (2) (R1, R2, R3 and R4 are each a group participating in the reaction, provided that R1, R2, R3 and R4 may arbitrarily be bound to form one or more rings) can be produced from an anthranilic acid derivative represented by the general formula (1) under mild conditions in a high yield.

**SOLUTION:** This method for producing the quinazolin-4-one derivative is characterized by reacting the anthranilic acid derivative with a formic acid derivative in the presence of ammonia.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 02.02.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's

decision of rejection]

[Date of extinction of right]

## \* NOTICES \*

JPO and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

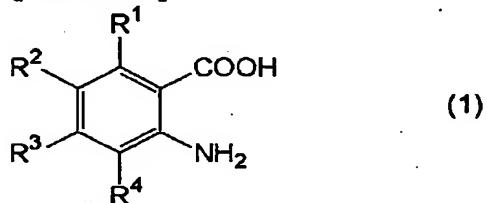
1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

## CLAIMS

[Claim(s)]

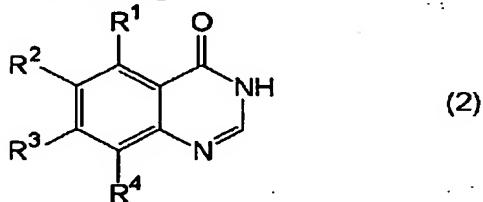
[Claim 1] The bottom of existence of ammonia, a general formula (1)

[Formula 1]



(Among a formula, you may differ and R1, R2, R3, and R4 show the same or the radical which may have the substituent and which does not participate in a reaction.) In addition, it may join together mutually and R1, R2, R3, and R4 may form the ring. General formula characterized by making the anthranilic-acid derivative shown and a formic-acid derivative react (2)

[Formula 2]



(-- R1, R2, R3, and R4 are synonymous with the above among a formula.) — process of the quinazoline-4-ON derivative shown.

[Claim 2] The process of the quinazoline-4-ON derivative according to claim 1 whose formic-acid derivative is ORUTOGI acid ester.

[Translation done.]

## \* NOTICES \*

JPO and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

## DETAILED DESCRIPTION

## [Detailed Description of the Invention]

## [0001]

[Field of the Invention] This invention relates to the approach of manufacturing a quinazoline-4-ON derivative from an anthranilic-acid derivative. A quinazoline-4-ON derivative is a compound useful as synthetic intermediate field or raw materials, such as physic and agricultural chemicals.

## [0002]

[Description of the Prior Art] Conventionally, the following approaches are learned as an approach of manufacturing a quinazoline-4-ON derivative from an anthranilic-acid derivative.  
 \*\* 5-iodine anthranilic acid and an acetic-acid HORUMU amidine are made to react to EP 1029853 in ethanol for 20 hours, and the method of manufacturing 6-iodine quinazoline-4-ON is indicated. However, by this approach, there was a problem that reaction time had to use an expensive acetic-acid HORUMU amidine superfluously for a long top.

\*\* An anthranilic acid and a formamide are made to react to Chem.Pharm.Bull., and 46 and 1926 (1998), and the method of manufacturing quinazoline-4-ON is indicated. However, by this approach, there was a problem that a formamide with teratogenesis nature had to be used superfluously.

As mentioned above, any approach included various problems and was not effective as a industrial process of a quinazoline-4-ON derivative.

## [0003]

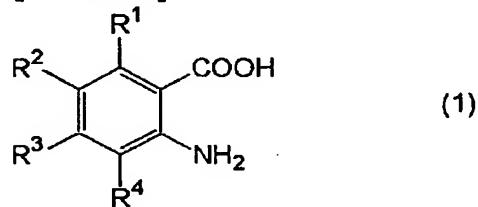
[Problem(s) to be Solved by the Invention] It is the thing which solves the technical problem of this invention, i.e., the above-mentioned trouble, and can manufacture a quinazoline-4-ON derivative by high yield from an anthranilic-acid derivative by the simple approach under a mild condition and which offers the process of a suitable quinazoline-4-ON derivative industrially.

## [0004]

[Means for Solving the Problem] The technical problem of this invention is the bottom of existence of ammonia, and a general formula (1).

## [0005]

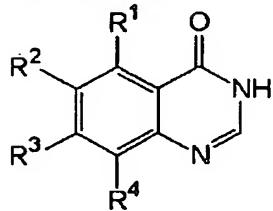
## [Formula 3]



[0006] (Among a formula, you may differ and R1, R2, R3, and R4 show the same or the radical which may have the substituent and which does not participate in a reaction.) In addition, it may join together mutually and R1, R2, R3, and R4 may form the ring. General formula characterized by making the anthranilic-acid derivative shown and a formic-acid derivative react (2)

## [0007]

[Formula 4]



(2)

[0008] (— R1, R2, R3, and R4 are synonymous with the above among a formula.) — the process of the quinazoline-4-ON derivative shown is solved.

[0009]

[Embodiment of the Invention] The anthranilic-acid derivative used in this invention is shown by the aforementioned general formula (1). In the general formula (1), although R1, R2, R3, and R4 are the same or a radical which may differ and may have the substituent and which does not participate in a reaction, specifically, they show a hydrogen atom, an alkyl group, a cycloalkyl radical, an aralkyl radical, an aryl group, a halogen atom, hydroxyl, an alkoxy group, an alkylthio group, a nitro group, a cyano group, a carbonyl group, or the amino group (except for R1). In addition, it may join together mutually and R1, R2, R3, and R4 may form the ring.

[0010] As said alkyl group, a methyl group, an ethyl group, a propyl group, butyl, a pentyl radical, a hexyl group, a heptyl radical, an octyl radical, a nonyl radical, a decyl group, etc. are mentioned, for example. In addition, these radicals contain various isomers.

[0011] As said cycloalkyl radical, a cyclo propyl group, cyclo butyl, a cyclopentyl group, a cyclohexyl radical, a cycloheptyl radical, a cyclo octyl radical, etc. are mentioned, for example.

[0012] As said aralkyl radical, benzyl, a phenethyl radical, a phenylpropyl radical, etc. are mentioned, for example. In addition, these radicals contain various isomers.

[0013] As said aryl group, a phenyl group, p-tolyl group, a naphthyl group, an anthranil, etc. are mentioned, for example. In addition, these radicals contain various isomers.

[0014] As said halogen atom, a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, and an iodine atom are mentioned, for example.

[0015] As said alkoxy group, a methoxyl group, ethoxyl, propoxyl, etc. are mentioned, for example. In addition, these radicals contain various isomers.

[0016] As said alkylthio group, a methylthio radical, an ethyl thio radical, a propyl thio radical, etc. are mentioned, for example. In addition, these radicals contain various isomers.

[0017] An alkyl group, a cycloalkyl radical, an aralkyl radical, an aryl group, an alkoxy group, an aforementioned alkylthio group, or the aforementioned amino group (except for R1) may have the substituent. The substituent made through a carbon atom as the substituent, the substituent made through an oxygen atom, the substituent made through a nitrogen atom, the substituent made through a sulfur atom, a halogen atom, etc. are mentioned.

[0018] As a substituent made through said carbon atom For example, a methyl group, an ethyl group, a propyl group, butyl, a pentyl radical, Alkyl groups, such as a hexyl group; A cyclo propyl group, cyclo butyl, a cyclopentyl group, Cycloalkyl radicals, such as a cyclohexyl radical and cyclo butyl; A vinyl group, An allyl group, a propenyl radical, a cyclo propenyl radical, a cyclo butenyl group, Alkenyl radicals, such as a cyclo pentenyl radical; A pyrrolidyl radical, a pyrrolyl radical, Heterocycle type alkenyl radicals, such as a furil radical and a thienyl group; A phenyl group, a tolyl group, Aryl groups, such as a xylyl group, a biphenyl radical, a naphthyl group, an anthryl radical, and a phenan tolyl group; A formyl group, An acetyl group, a propionyl radical, an acryloyl radical, a pivaloyl radical, a cyclohexyl carbonyl group, Acyl group (acetalized); carboxyl groups, such as benzoyl, a naphthoyl radical, and a toluoyl radical; A methoxycarbonyl group, alkoxy carbonyl group [, such as an ethoxycarbonyl radical, ], -- aryloxy carbonyl group [, such as a phenoxy carbonyl group, ], -- alkyl halide radical [, such as a trifluoromethyl radical, ]; -- a cyano group is mentioned. In addition, these radicals contain various isomers.

[0019] As a substituent made through said oxygen atom, aryl oxyl radicals, such as alkoxy group; phenoxy radicals, such as a hydroxyl; methoxyl group, ethoxyl, propoxyl, a butoxyl radical, a pentyl oxyl radical, a hexyl oxyl radical, a heptyl oxyl radical, and a benzyl oxyl radical, a toluyl

oxyl radical, and a naphthyl oxyl radical, are mentioned, for example. In addition, these radicals contain various isomers.

[0020] As a substituent made through said nitrogen atom, heterocycle type amino-group; imino groups, such as second amino-group; morpholino radicals, such as first amino-group; dimethylamino radicals, such as a KISHIRU amino group, a phenylamino radical, and a naphthyl amino group, a diethylamino radical, a dibutylamino radical, a methylethylamino radical, a methylbutylamino radical, and a diphenylamino radical, a piperidino radical, a piperazinyl radical, a PIRAZORIJINIRU radical, a pyrrolidino radical, and an indolyl radical, are mentioned to a methylamino radical, an ethylamino radical, a butylamino radical, and cyclo, for example In addition, these radicals contain various isomers.

[0021] As a substituent made through said sulfur atom, thio aryl oxyl radicals, such as thio alkoxyl group; thio phenoxy radicals, such as a sulfhydryl group; thio methoxyl group, thio ethoxyl, and thio propoxyl, a thio toluyl oxyl radical, and a thio naphthyl oxyl radical, etc. are mentioned, for example. In addition, these radicals contain various isomers.

[0022] As said halogen atom, a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, and an iodine atom are mentioned.

[0023] although ORUTOGI acid ester, such as formates; ORUTOGI acid methyls, such as formic-acid; methyl formate and an ethyl formate, and ethyl orthoformate, is mentioned as a formic-acid derivative used in the reaction of this invention, for example -- desirable -- a formate and ORUTOGI acid ester -- further -- desirable -- ORUTOGI acid ester -- ORUTOGI acid methyl and ethyl orthoformate are used especially preferably.

[0024] The 1.0-10 mols of the amount of said formic-acid derivative used are 1.1-3.0 mols still more preferably to one mol of anthranilic-acid derivatives.

[0025] Although the ammonia a gas or liquefied as ammonia used in the reaction of this invention is sufficient, what dissolved ammonia in organic solvents, such as alcohols (for example, methanol etc.) and ether (for example, dioxane etc.), is used suitably. the ammonia concentration in that case -- desirable -- one to 90 mass % -- it is three to 30 mass % still more preferably.

[0026] The 1-60 mols of the amount of said ammonia used are 2-20 mols still more preferably preferably to one mol of anthranilic-acid derivatives.

[0027] The reaction of this invention is performed to the bottom of existence of a solvent or nonexistence. As a solvent to be used, especially if a reaction is not checked, it will not be limited. For example, a methanol, ethanol, isopropyl alcohol, n-butyl alcohol, Alcohols, such as t-butyl alcohol; N,N-dimethylformamide, Amides, such as N-methyl pyrrolidone; Sulfoxides; benzene [, such as ureas; dimethyl sulfoxide ], such as N and N'-dimethyl imidazolidinone, Aromatic hydrocarbon, such as toluene, a xylene, and a mesitylene; A methylene chloride, Nitril [, such as; acetonitrile and propionitrile, ], such as halogenated aliphatic hydrocarbon, such as chloroform and a dichloroethane; although ether, such as diethylether, a tetrahydrofuran, and dioxane, is mentioned desirable -- alcohols -- a methanol and ethanol are used still more preferably. Independent or two sorts or more may be mixed and used for these solvents.

[0028] Although the amount of said solvent used is suitably adjusted by the homogeneity of reaction mixture, stirring nature, etc., it is 0-5g especially preferably 0-20g still more preferably 0-50g preferably to 1g of anthranilic-acid derivatives.

[0029] The reaction of this invention is performed under existence of ammonia by the approach of making an anthranilic-acid derivative, a formic-acid derivative, and a solvent mix and stir etc. 40-200 degrees C of reaction temperature in that case are 50-150 degrees C still more preferably preferably, and especially reaction pressure is not restricted.

[0030] In addition, the quinazoline-4-ON derivative which is an end product is isolated and refined by the general approach by distillation after reaction termination (for example, concentration), recrystallization, a column chromatography, etc.

[0031]

[Example] Next, although an example is given and this invention is explained concretely, the range of this invention is not limited to these.

[0032] Example 1 (composition of quinazoline-4-ON)

260mg [ of anthranilic acids ] (1.9mmol) and ORUTOGI acid methyl 403mg (3.8mmol) and 1.2ml

(8.4mmol) of 15 mass % ammonia methanol solution were added to the proof-pressure container made from stainless steel of 2ml of content volume, and it was made to react to it at 120 degrees C for 2 hours. When it cooled to the room temperature after reaction termination and high performance chromatography analyzed reaction mixture (absolutely assay), quinazoline-4-ON was generating 278mg (reaction yield: 100%).

[0033] Example 2 (composition of 7-chloro quinazoline-4-ON)

330mg [ of 4-chloro anthranilic acids ] (1.9mmol) and ORUTOGI acid methyl 403mg (3.8mmol) and 1.2ml (8.4mmol) of 15 mass % ammonia methanol solution were added to the proof-pressure container made from stainless steel of 2ml of content volume, and it was made to react to it at 120 degrees C for 2 hours. When it cooled to the room temperature after reaction termination and high performance chromatography analyzed reaction mixture (absolutely assay), 7-chloro quinazoline-4-ON was generating 343mg (reaction yield: 99%).

[0034] Example 3 (composition of 6-iodine quinazoline-4-ON)

500mg [ of 5-iodine anthranilic acids ] (1.9mmol) and ORUTOGI acid methyl 403mg (3.8mmol) and 1.2ml (8.4mmol) of 15 mass % ammonia methanol solution were added to the proof-pressure container made from stainless steel of 2ml of content volume, and it was made to react to it at 120 degrees C for 2 hours. When it cooled to the room temperature after reaction termination and high performance chromatography analyzed reaction mixture (absolutely assay), 6-iodine quinazoline-4-ON was generating 515mg (reaction yield: 99%).

[0035] Example 4 (composition of 6-iodine quinazoline-4-ON)

In the example 3, it reacted like the example 3 except having changed reaction temperature into 95 degrees C, and having changed reaction time in 4 hours. Consequently, 6-iodine quinazoline-4-ON was generating 485mg (reaction yield: 93%).

[0036] Example 5 (composition of 6-iodine quinazoline-4-ON)

In the example 3, it reacted like the example 3 except having changed the amount of ORUTOGI acid methyl into 320mg (3.0mmol). Consequently, 6-iodine quinazoline-4-ON was generating 514mg (reaction yield: 99%).

[0037] Example 6 (composition of 6-iodine quinazoline-4-ON)

25.0g [ of 5-iodine anthranilic acids ] (95mmol) and ORUTOGI acid methyl 17.1g (162mmol) and 50ml (349mmol) of 15 mass % ammonia methanol solution were added to the proof-pressure container made from stainless steel of 200ml of content volume equipped with a thermometer, a pressure gage, and stirring equipment, and it was made to react to it by 100-110 degrees C and 0.5MPa (gage pressure) for 8 hours. It cooled to 0-10 degrees C after reaction termination, and ammonia was distilled out of reaction mixture under reduced pressure. Subsequently, at 0 degree C, it stirred for 1 hour, the depositing solid-state was filtered and dried, and 6-iodine quinazoline-4-ON 24.3g was obtained as a light grey color crystal (isolation yield: 94%).

[0038] Example 7 (composition of 6-iodine quinazoline-4-ON)

500mg (1.9mmol) of 5-iodine anthranilic acids, 342mg (5.7mmol) of methyl formate, and 1.2ml (8.4mmol) of 15 mass % ammonia methanol solution were added to the proof-pressure container made from stainless steel of 2ml of content volume, and it was made to react to it at 150 degrees C for 4 hours. When it cooled to the room temperature after reaction termination and high performance chromatography analyzed reaction mixture (absolutely assay), 6-iodine quinazoline-4-ON was generating 401mg (reaction yield: 77%).

[0039] Example 8 (composition of 6-iodine quinazoline-4-ON)

In the example 7, it reacted like the example 7 except having changed methyl formate into 263mg (5.7mmol) of formic acids. Consequently, 6-iodine quinazoline-4-ON was generating 302mg (reaction yield: 58%).

[0040]

[Effect of the Invention] The process of the suitable quinazoline-4-ON derivative for the industrial target which can manufacture under mild conditions by this invention, and can manufacture a quinazoline-4-ON derivative by high yield from an anthranilic-acid derivative by the simple approach can be offered.

[Translation done.]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号  
特開2003-183262  
(P2003-183262A)

(43)公開日 平成15年7月3日(2003.7.3)

(51)Int.Cl.  
C 07 D 239/88

識別記号

F I  
C 07 D 239/88

マーク(参考)

審査請求 未請求 請求項の数2 OL (全5頁)

(21)出願番号 特願2001-385593(P2001-385593)

(22)出願日 平成13年12月19日(2001.12.19)

(71)出願人 000000206  
宇部興産株式会社  
山口県宇部市大字小串1978番地の96

(72)発明者 西野 繁栄  
山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部  
興産株式会社宇部研究所内

(72)発明者 弘津 健二  
山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部  
興産株式会社宇部研究所内

(72)発明者 島 秀好  
山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部  
興産株式会社宇部研究所内

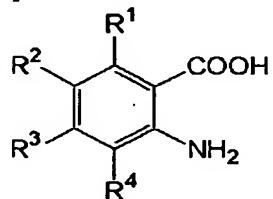
最終頁に続く

(54)【発明の名称】キナゾリン-4-オン誘導体の製法

(57)【要約】

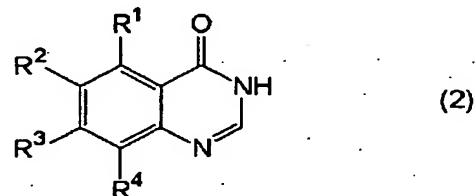
【課題】 本発明は、温かく条件で、簡便な方法によつて、一般式(1)

【化1】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、反応に関与しない基を示す。なお、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、互いに結合して環を形成しても良い。)で示されるアントラニル酸誘導体から、一般式(2)

【化2】



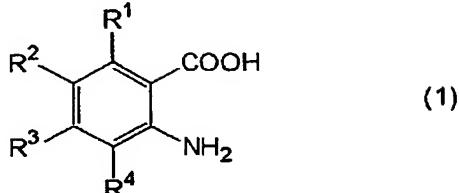
(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、前記と同義である。)で示されるキナゾリン-4-オン誘導体を高収率で製造出来る、工業的に好適なキナゾリン-4-オン誘導体の製法を提供することを課題とする。

【解決手段】 本発明の課題は、アンモニアの存在下、アントラニル酸誘導体とギ酸誘導体とを反応させることを特徴とする、キナゾリン-4-オン誘導体の製法によつて解決される。

## 【特許請求の範囲】

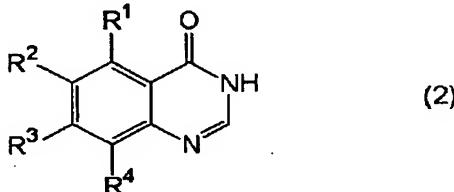
【請求項1】アンモニアの存在下、一般式(1)

【化1】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、同一又は異なつ  
ていても良く、置換基を有していても良い、反応に関与  
しない基を示す。なお、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、  
互いに結合して環を形成していても良い。)で示される  
アントラニル酸誘導体とギ酸誘導体とを反応させること  
を特徴とする、一般式(2)

【化2】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、前記と同義である。)で示されるキナゾリン-4-オン誘導体の製法。

【請求項2】ギ酸誘導体がオルトギ酸エステルである請求項1記載のキナゾリン-4-オン誘導体の製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、アントラニル酸誘導体からキナゾリン-4-オン誘導体を製造する方法に関する。キナゾリン-4-オン誘導体は、医薬や農薬等の合成中間体又は原料として有用な化合物である。

【0002】

【従来の技術】従来、アントラニル酸誘導体からキナゾリン-4-オン誘導体を製造する方法としては、以下の方法が知られている。

①EP 1029853には、5-ヨードアントラニル酸と酢酸ホルムアミジンとをエタノール中で20時間反応させて、6-ヨードキナゾリン-4-オンを製造する方法が開示されている。しかしながら、この方法では、反応時間が長い上に、高価な酢酸ホルムアミジンを過剰に使用しなければならないという問題があった。

②Chem. Pharm. Bull., 46, 1926(1998)には、アントラニル酸とホルムアミドとを反応させて、キナゾリン-4-オンを製造する方法が開示されている。しかしながら、この方法では、催奇性のあるホルムアミドを過剰に使用しなければならないという問題があった。

以上、いずれの方法も種々の問題を含んでおり、キナゾリン-4-オン誘導体の工業的製法としては有効ではなかった。

10

## 【0003】

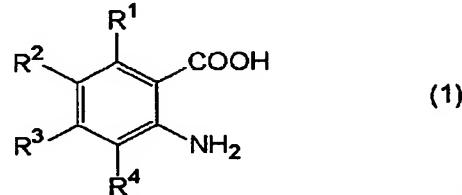
【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、即ち、上記問題点を解決し、温和な条件下、簡便な方法によって、アントラニル酸誘導体からキナゾリン-4-オン誘導体を高収率で製造出来る、工業的に好適なキナゾリン-4-オン誘導体の製法を提供するものである。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明の課題は、アンモニアの存在下、一般式(1)

## 【0005】

【化3】

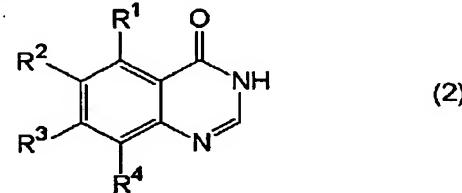


20

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、同一又は異なつていても良く、置換基を有していても良い、反応に関与しない基を示す。なお、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、互いに結合して環を形成していても良い。)で示されるアントラニル酸誘導体とギ酸誘導体とを反応させることを特徴とする、一般式(2)

## 【0007】

【化4】



30

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、前記と同義である。)で示されるキナゾリン-4-オン誘導体の製法によって解決される。

## 【0009】

【発明の実施の形態】本発明において使用するアントラニル酸誘導体は、前記の一般式(1)で示される。その一般式(1)において、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、同一又は異なつていても良く、置換基を有していても良い、反応に関与しない基であるが、具体的には、例えば、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシル基、アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、カルボニル基又はアミノ基(R<sup>1</sup>を除く)を示す。なお、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、互いに結合して環を形成していても良い。

【0010】前記アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を

50

含む。

【0011】前記シクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。

【0012】前記アラルキル基としては、例えば、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

【0013】前記アリール基としては、例えば、フェニル基、p-トリル基、ナフチル基、アントラニル基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

【0014】前記ハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

【0015】前記アルコキシル基としては、例えば、メトキシル基、エトキシル基、プロポキシル基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

【0016】前記アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

【0017】前記のアルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基、アルコキシル基、アルキルチオ基又はアミノ基(R'を除く)は、置換基を有しても良い。その置換基としては、炭素原子を介して出来る置換基、酸素原子を介して出来る置換基、窒素原子を介して出来る置換基、硫黄原子を介して出来る置換基、ハロゲン原子等が挙げられる。

【0018】前記炭素原子を介して出来る置換基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等のアルキル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロブチル基等のシクロアルキル基；ビニル基、アリル基、プロペニル基、シクロプロペニル基、シクロブチニル基、シクロペニチニル基等のアルケニル基；ピロリジル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基等の複素環式アルケニル基；フェニル基、トリル基、キシリル基、ビフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等のアリール基；ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、アクリロイル基、ピバロイル基、シクロヘキシカルボニル基、ベンゾイル基、ナフトイル基、トルオイル基等のアシル基(アセタール化されていても良い)；カルボキシル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；フェノキシカルボニル基等のアリールオキシカルボニル基；トリフルオロメチル基等のハロゲン化アルキル基；シアノ基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

【0019】前記酸素原子を介して出来る置換基としては、例えば、ヒドロキシル基；メトキシル基、エトキシル基、プロポキシル基、ブトキシル基、ペンチルオキシ

ル基、ヘキシルオキシル基、ヘプチルオキシル基、ベンジルオキシル基等のアルコキシル基；フェノキシル基、トルイルオキシル基、ナフチルオキシル基等のアリールオキシル基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

【0020】前記窒素原子を介して出来る置換基としては、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ブチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、フェニルアミノ基、ナフチルアミノ基等の第一アミノ基；ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジブチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチルブチルアミノ基、ジフェニルアミノ基等の第二アミノ基；モルホリノ基、ピペリジノ基、ピペラジニル基、ピラゾリジニル基、ピロリジノ基、インドリル基等の複素環式アミノ基；イミノ基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

【0021】前記硫黄原子を介して出来る置換基としては、例えば、メルカプト基；チオメトキシル基、チオエトキシル基、チオプロポキシル基等のチオアルコキシル基；チオフェノキシル基、チオトルイルオキシル基、チオナフチルオキシル基等のチオアリールオキシル基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

【0022】前記ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

【0023】本発明の反応において使用するギ酸誘導体としては、例えば、ギ酸；ギ酸メチル、ギ酸エチル等のギ酸エステル類；オルトギ酸メチル、オルトギ酸エチル等のオルトギ酸エステル類等が挙げられるが、好ましくはギ酸エステル、オルトギ酸エステル、更に好ましくはオルトギ酸エステル、特に好ましくはオルトギ酸メチル、オルトギ酸エチルが使用される。

【0024】前記ギ酸誘導体の使用量は、アントラニル酸誘導体1molに対して、好ましくは1.0～10mol、更に好ましくは1.1～3.0molである。

【0025】本発明の反応において使用するアンモニアとしては、ガス状又は液状のアンモニアでも良いが、アンモニアをアルコール類(例えば、メタノール等)、エーテル類(例えば、ジオキサン等)等の有機溶媒に溶解させたものが好適に使用される。その際のアンモニア濃度は、好ましくは1～90質量%、更に好ましくは3～30質量%である。

【0026】前記アンモニアの使用量は、アントラニル酸誘導体1molに対して、好ましくは1～60mol、更に好ましくは2～20molである。

【0027】本発明の反応は溶媒の存在下又は非存在下において行われる。使用する溶媒としては、反応を阻害するものでなければ特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール等のアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；N,N'-ジメチルイミダゾリジノン等の尿素類；ジメ

チルスルホキシド等のスルホキシド類；ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類等；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類が挙げられるが、好ましくはアルコール類、更に好ましくはメタノール、エタノールが使用される。これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0028】前記溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性等によって適宜調節するが、アントラニル酸誘導体1gに対して、好ましくは0~50g、更に好ましくは0~20g、特に好ましくは0~5gである。

【0029】本発明の反応は、例えば、アンモニアの存在下、アントラニル酸誘導体、ギ酸誘導体及び溶媒を混合して攪拌させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは40~200°C、更に好ましくは50~150°Cであり、反応圧力は特に制限されない。

【0030】なお、最終生成物であるキナゾリン-4-オン誘導体は、反応終了後、例えば、濃縮、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等による一般的な方法によって単離・精製される。

### 【0031】

【実施例】次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

#### 【0032】実施例1 (キナゾリン-4-オンの合成)

内容積2mlのステンレス製耐圧容器に、アントラニル酸260mg (1.9mmol)、オルトギ酸メチル403mg (3.8mmol)及び15質量%アンモニアメタノール溶液1.2ml (8.4mmol)を加え、120°Cで2時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析（絶対定量法）したところ、キナゾリン-4-オンが278mg生成していた（反応収率：100%）。

#### 【0033】実施例2 (7-クロロキナゾリン-4-オンの合成)

内容積2mlのステンレス製耐圧容器に、4-クロロアントラニル酸330mg (1.9mmol)、オルトギ酸メチル403mg (3.8mmol)及び15質量%アンモニアメタノール溶液1.2ml (8.4mmol)を加え、120°Cで2時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析（絶対定量法）したところ、7-クロロキナゾリン-4-オンが343mg生成していた（反応収率：99%）。

#### 【0034】実施例3 (6-ヨードキナゾリン-4-オンの合成)

内容積2mlのステンレス製耐圧容器に、5-ヨードアントラニル酸500mg (1.9mmol)、オルトギ酸メチル403mg (3.8mmol)及び15質量%アンモニアメタノール溶液1.2ml (8.4mmol)

mol)を加え、120°Cで2時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析（絶対定量法）したところ、6-ヨードキナゾリン-4-オンが515mg生成していた（反応収率：99%）。

#### 【0035】実施例4 (6-ヨードキナゾリン-4-オンの合成)

実施例3において、反応温度を95°Cに、反応時間を4時間に変えたこと以外は、実施例3と同様に反応を行った。その結果、6-ヨードキナゾリン-4-オンが485mg生成していた（反応収率：93%）。

#### 【0036】実施例5 (6-ヨードキナゾリン-4-オンの合成)

実施例3において、オルトギ酸メチルの量を320mg (3.0mmol)に変えたこと以外は、実施例3と同様に反応を行った。その結果、6-ヨードキナゾリン-4-オンが514mg生成していた（反応収率：99%）。

#### 【0037】実施例6 (6-ヨードキナゾリン-4-オンの合成)

温度計、圧力ゲージ及び攪拌装置を備えた内容積200mlのステンレス製耐圧容器に、5-ヨードアントラニル酸25.0g (95mmol)、オルトギ酸メチル17.1g (162mmol)及び15質量%アンモニアメタノール溶液50ml (349mmol)を加え、100~110°C、0.5MPa (ゲージ圧) で8時間反応させた。反応終了後、0~10°Cまで冷却し、減圧下で反応液からアンモニアを留去した。次いで、0°Cで1時間攪拌し、析出した固体を濾過して乾燥させ、薄灰色結晶として6-ヨードキナゾリン-4-オン24.3gを得た（単離収率：94%）。

#### 【0038】実施例7 (6-ヨードキナゾリン-4-オンの合成)

内容積2mlのステンレス製耐圧容器に、5-ヨードアントラニル酸500mg (1.9mmol)、ギ酸メチル342mg (5.7mmol)及び15質量%アンモニアメタノール溶液1.2ml (8.4mmol)を加え、150°Cで4時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析（絶対定量法）したところ、6-ヨードキナゾリン-4-オンが401mg生成していた（反応収率：77%）。

#### 【0039】実施例8 (6-ヨードキナゾリン-4-オンの合成)

実施例7において、ギ酸メチルをギ酸263mg (5.7mmol)に変えたこと以外は、実施例7と同様に反応を行った。その結果、6-ヨードキナゾリン-4-オンが302mg生成していた（反応収率：58%）。

#### 【0040】

【発明の効果】本発明により、温かみな条件下、簡便な方法によって、アントラニル酸誘導体からキナゾリン-4-オン誘導体を高収率で製造出来る、工業的に好適なキナゾリン-4-オン誘導体の製法を提供することができる。

フロントページの続き

(72)発明者 原田 崇司  
山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部  
興産株式会社宇部研究所内

(72)発明者 小田 広行  
山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部  
興産株式会社宇部研究所内

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**